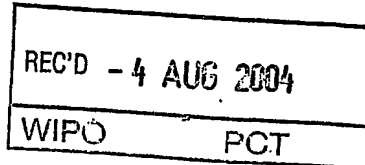


BEST AVAILABLE COPY

PCT/EP200 4 / 0 0 7 6 3 3



08. 07. 2004

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:
Invenzione industriale N. MI 2003 A 001467 del 18.07.2003

Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

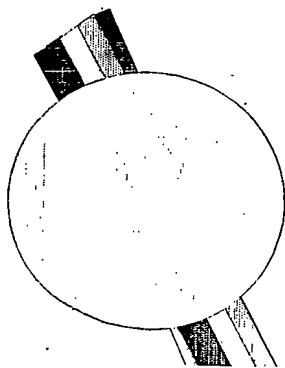
Roma, li..... 26/07.2004

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

IL FUNZIONARIO

Dr. Paolo GALLOPPO

Paolo Galloppo



AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A

A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A.
Residenza ROMA codice 01258691003
2) Denominazione _____
Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome MARCHI Massimo ed altri cod. fiscale _____
denominazione studio di appartenenza MARCHI & PARTNERS S.R.L.
via Pirelli n. 19 città MILANO cap 20124 (prov) MI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario vedi sopra

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci) _____ gruppo/sottogruppo _____/_____/_____

"Farmaco attivo nel dolore neuropatico"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA ____/____/____

N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) GUGLIELMOTTI Angelo 3) ALISI Alessandra
2) POLENZANI Lorenzo 4) CAZZOLLA Nicola

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R
1) _____	_____	_____	____/____/____	<input type="checkbox"/>
2) _____	_____	_____	____/____/____	<input type="checkbox"/>

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data _____ N° Protocollo _____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione _____

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N es

Doc. 1) 11 PROV n pag 111 riassunto con disegno principale descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
Doc. 2) 11 PROV n tav. 101 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
Doc. 3) 10 TX lettera d'incarico procura e riferimento procura generale
Doc. 4) 10 TX designazione inventore
Doc. 5) 10 TX documenti di priorità con traduzione in italiano
Doc. 6) 10 TX autorizzazione o atto di cessione
Doc. 7) 10 nominativo completo del richiedente

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data _____ N° Protocollo _____

____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____
confronta singole priorità
____/____/____

Allegati a richiedente totale fogli Centottantotto/51. (188,51)

obbligatorio

COMPILATO IL 17/07/2003

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

p-p. AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCOCONTINUA SI/NO NOA.C.R.A.F. S.P.A. - Dr. Massimo MARCHIDEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO NOCAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANOMILANO

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2003A 001467

Reg A

I ante DUEMILATREil giorno OTTOdel mese di LUGLIO

Il richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di _____ fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopra riportato.

IL RAPPRESENTANTE PUR INFORMATO DEL CONTENUTO

DELLA CIRCOLARE N. 423 DEL 01/03/2001 EFFETTUA IL DEPOSITO CON

RISERVA DI LETTERA DI INCARICO

IL DEPOSITANTE

L'UFFICIALE ROGANTE
M. CORTONESI

NUMERO DOMANDA

11200371001467

REG. A

DATA DI DEPOSITO

18/07/2003

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

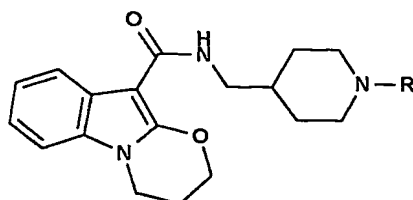
□/□/□□

D. TITOLO

"Farmaco attivo nel dolore neuropatico"

L. RIASSUNTO

Uso di un composto di formula (I)



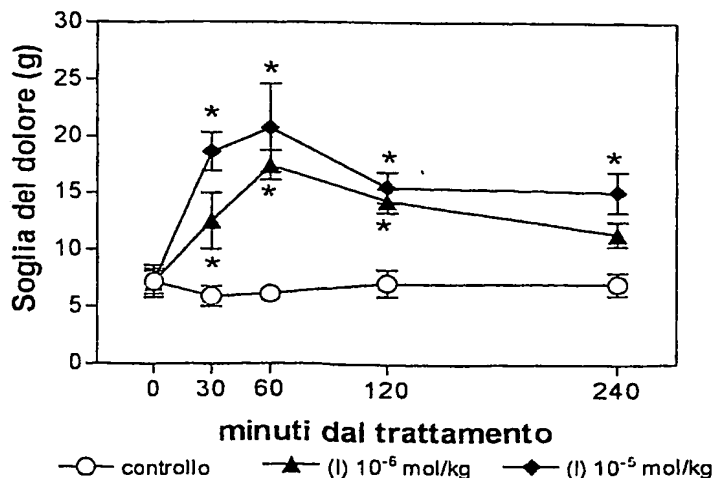
(I)

in cui

R è H, un gruppo alchilico a catena lineare o ramificata avente da 1 a 12 atomi di carbonio od un gruppo arilalchilico, e dei suoi sali con acidi organici od inorganici farmaceuticamente accettabili, per preparare una composizione farmaceutica attiva nel trattamento del dolore neuropatico.

M. DISEGNO

Fig. 1 Effetto su ligatura nervo sciatico



2003 A 001 467

Dr. Massimo MARCHI

DESCRIZIONE

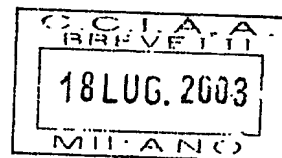
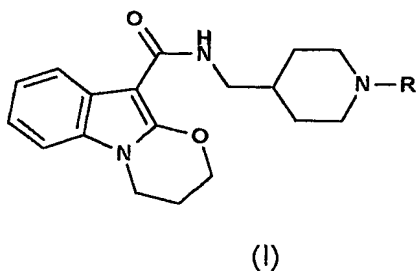
Della domanda di Brevetto per Invenzione Industriale dal Titolo:

"Farmaco attivo nel dolore neuropatico"

a nome : *AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A.*

La presente invenzione riguarda l'uso di un indolo per preparare una composizione farmaceutica attiva nel trattamento del dolore neuropatico.

La domanda di brevetto europeo EP-A-0 630 376 riguarda numerosi composti di formula I:



inclusi quelli in cui

R è H, un alchile a catena lineare o ramificata avente da 1 a 12 atomi di carbonio od un arilalchile.

Secondo il suddetto documento, il composto di formula (I) è attivo nel trattamento o nella profilassi di disordini gastrointestinali, cardiovascolari e del sistema nervoso.

D'ora in poi, i composti di formula (I) in cui R ha i suddetti significati saranno indicati, per brevità, come "composto (I)".

Ora è stato sorprendentemente trovato che il composto (I) è particolarmente attivo nel dolore neuropatico.

In media circa il 10-20% della popolazione adulta soffre di dolore cronico. Il

dolore cronico risulta generalmente associato a condizioni cliniche caratterizzate da lesioni croniche e/o degenerative.

Tipici esempi di patologie caratterizzate da dolore cronico sono l'artrite reumatoide, l'osteoartrite, la fibromialgia, le neuropatie, etc. [Ashburn MA, Staats PS. Management of chronic pain. Lancet 1999; 353: 1865-69]

Il dolore cronico, ed in particolare quello neuropatico, è spesso debilitante ed è causa di perdita di capacità lavorativa e di scarsa qualità di vita. Ne conseguono, quindi, anche danni economici e sociali.

I farmaci analgesici attualmente utilizzati nel trattamento del dolore neuropatico includono gli antiinfiammatori non steroidei (FANS), gli antidepressivi, gli analgesici oppioidi, gli anticonvulsivanti [Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanism, and management. Lancet 1999; 353: 1959-1964].

Tuttavia, il dolore cronico e, in particolare, quello neuropatico è notoriamente difficile da trattare utilizzando i farmaci attualmente disponibili. Di conseguenza lo sviluppo di nuovi analgesici ha sempre rappresentato uno dei principali obiettivi dell'industria farmaceutica. Inoltre, nonostante i numerosi sforzi della ricerca rivolti ad individuare un adatto composto analgesico, esiste un significativo numero di pazienti la cui condizione di dolore non trova ancora un adeguato trattamento [Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? Nat Neurosci. 2002; 5: 1062-76].

L'oggetto della presente invenzione è quindi costituito dall'uso di un composto di formula (I), in cui R è H, un gruppo alchilico a catena lineare o ramificata avente da 1 a 12 atomi di carbonio od un gruppo arilalchilico, e dei suoi sali con acidi

organici od inorganici farmaceuticamente accettabili, per preparare una composizione farmaceutica attiva nel trattamento del dolore neuropatico.

Preferibilmente, nel gruppo arilalchilico la porzione alchilica ha da 1 a 4 atomi di carbonio e la porzione arilica è un anello fenilico o naftilico.

Tipici esempi di acidi organici od inorganici farmaceuticamente accettabili sono: ossalico, maleico, metansulfonico, paratoluensulfonico, succinico, citrico, tartarico, lattico, cloridrico, fosforico, solforico.

Esempi tipici di patologie caratterizzate da dolore neuropatico sono il diabete, il cancro, le immunodeficienze, i traumi, le ischemie, la sclerosi multipla, le sciatalgie, le nevralgie del trigemino, le sindromi post-erpetiche.

Preferibilmente, le composizioni farmaceutiche della presente invenzione vengono preparate sotto forma di adatte forme di dosaggio comprendenti una dose efficace di almeno un composto (I) o di un suo sale con un acido organico od inorganico farmaceuticamente accettabile ed almeno un ingrediente inerte farmaceuticamente accettabile.

Esempi di adatte forme di dosaggio sono le compresse, le capsule, le compresse rivestite, i granuli, le soluzioni e gli sciroppi per somministrazione orale; i cerotti medicati, le soluzioni, le paste, le creme, le pomate per somministrazione transdermica; le supposte per somministrazione rettale e le soluzioni sterili per la somministrazione per via iniettabile o aerosolica.

Altre adatte forme di dosaggio sono quelle a cessione protratta e a base di liposomi sia per via orale che iniettabili.

Le forme di dosaggio possono anche contenere altri ingredienti tradizionali come: conservanti, stabilizzanti, tensioattivi, tamponi, sali per regolare la pres-

sione osmotica, emulsionanti, dolcificanti, coloranti, aromi e simili.

Se richiesto da particolari terapie, la composizione farmaceutica della presente invenzione può contenere altri ingredienti farmacologicamente attivi la cui somministrazione contemporanea sia utile.

La quantità di composto (I) o di un suo sale con un acido organico od inorganico farmaceuticamente accettabile nella composizione farmaceutica della presente invenzione può variare entro un ampio intervallo in funzione di fattori noti come, per esempio, il tipo di patologia a cui è associato il dolore neuropatico da trattare, la severità della malattia, il peso corporeo del paziente, la forma di dosaggio, la via di somministrazione prescelta, il numero di somministrazioni giornaliere e l'efficacia del composto (I) prescelto. Tuttavia la quantità ottimale può essere determinata dal tecnico del ramo in modo facile e routinario.

Tipicamente la quantità di composto di formula (I) o di un suo sale con un acido organico od inorganico farmaceuticamente accettabile nella composizione farmaceutica della presente invenzione sarà tale da assicurare un livello di somministrazione compreso tra 0,001 e 100 mg/kg/giorno di composto (I), espresso come base. Preferibilmente il livello di somministrazione sarà compreso tra 0,05 e 50 mg/kg/giorno, ancor più preferibilmente tra 0,1 e 10 mg/kg/giorno.

Le forme di dosaggio della composizione farmaceutica della presente invenzione possono essere preparate secondo tecniche ben note al chimico farmaceutico che comprendono la miscelazione, la granulazione, la compressione, la dissoluzione, la sterilizzazione e simili.

L'attività analgesica del composto (I) è stata evidenziata mediante due modelli sperimentali nel ratto: l'allodinia indotta da ligatura del nervo sciatico e l'iper-alge-



sia meccanica in neuropatia diabetica indotta da streptozotocina.

Come è noto al tecnico del ramo, i suddetti modelli sperimentali possono essere considerati predittivi dell'attività nell'uomo.

Il modello sperimentale di ligatura del nervo sciatico nel ratto rappresenta una neuropatia che riproduce una serie di risposte simile a quelle osservate nell'uomo in numerose condizioni traumatiche e patologiche associate a dolore neuropatico. La ligatura del nervo sciatico è infatti capace di indurre una sindrome associata alla attivazione di specifici circuiti deputati al controllo della percezione del dolore e caratterizzata dalla comparsa di allodinia, iperalgesia e dolore spontaneo. Notoriamente, questo modello costituisce un valido strumento per lo studio di farmaci da impiegare nel trattamento del dolore neuropatico nell'uomo e, in particolare, nel controllo di condizioni quali l'allodinia e l'iperalgesia.

A sua volta, la neuropatia diabetica indotta da streptozotocina nel ratto rappresenta una sindrome insulino-dipendente caratterizzata da una concomitante diminuzione della velocità di conduzione dei nervi motori e sensoriali e la comparsa di una serie di anomalie nella percezione del dolore. Notoriamente, questo modello sperimentale costituisce un utile strumento per lo studio di farmaci da impiegare nel trattamento del dolore neuropatico nell'uomo. In particolare il modello rappresenta un valido esempio di una folta schiera di dolori neuropatici caratterizzati da fenomeni quali l'iperalgesia e l'allodinia conseguenti a lesioni primarie o disfunzioni del sistema nervoso.

Tipici esempi di patologie umane caratterizzate dalle disfunzioni descritte nei due modelli sperimentali sopra riportati e caratterizzate dalla presenza di dolore neuropatico sono il diabete, il cancro, le immunodeficienze, i traumi, le ischemie,

la sclerosi multipla, le sciatalgie le nevralgia del trigemino e le sindromi post-erpetiche.

SAGGI

1. Allodinia indotta da ligatura del nervo sciatico nel ratto

Sono stati utilizzati ratti CD maschi del peso 200-250 g all'arrivo.

L'allodinia è stata indotta mediante ligatura in anestesia del nervo sciatico della zampa posteriore sinistra [Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. Pain 1990; 43: 205-218; Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. Pain 1988; 33: 87-107]. Dopo almeno due settimane dalla ligatura del nervo sciatico sono stati selezionati ratti che mostravano una riduzione di almeno il 50% della soglia di risposta registrata prima dell'intervento. La soglia del dolore è stata misurata mediante von Frey. Lo strumento consente, applicando un graduale aumento di pressione sulla zona plantare della zampa posteriore sinistra del ratto, di registrare la risposta nocifensiva, espressa in grammi, corrispondente al momento in cui l'animale ritrae la zampa.

A 30 minuti, 1, 2, e 4h dal trattamento, è stata confrontata la soglia del dolore misurata in animali di controllo con quella misurata in animali trattati con il prodotto in esame.

Gli animali di controllo sono trattati con lo stesso veicolo (acqua) utilizzato per somministrare il composto in esame (cloridrato del composto di formula (I) in cui R è n-butil, preparato come descritto nell'Esempio 3, Metodo 2, di EP-A-0 630 376).

I risultati sono illustrati nella Figura 1.

Risultati analoghi sono stati ottenuti con il cloridrato del composto di formula (I) in cui R è cicloesilmetil, preparato secondo l'Esempio E23 di EP-A-0 630 376.

2. Iperalgesia meccanica in ratti con diabete indotto da streptozotocina

Sono stati utilizzati ratti CD maschi del peso 240-300 g all'arrivo.

La sindrome diabetica è stata indotta mediante singola iniezione intraperitoneale (i.p.) di 80 mg/kg di streptozotocina disciolta in soluzione fisiologica sterile [Courteix C, Eschalier A Lavarenne J. Streptozotocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain. Pain, 1993; 53: 81-88; Bannon AW, Decker MW, Kim DJ, Campbell JE, Arneric SP. ABT-594, a novel cholinergic channel modulator, is efficacious in nerve ligation and diabetic neuropathy models of neuropathic pain. Brain Res. 1998; 801: 158-63].

Dopo almeno tre settimane dall'iniezione di streptozotocina sono stati selezionati ratti con un livello di glicemia ≥ 300 mg/dl e con una soglia di risposta ad uno stimolo nocicettivo meccanico ≤ 120 g. I livelli di glicemia sono stati misurati mediante un reflettometro utilizzando strisce reattive impregnate con glucosio-ossidasi. La soglia del dolore è stata misurata utilizzando un analgesimetro. Lo strumento consente, applicando un graduale aumento di pressione sulla zona dorsale della zampa posteriore sinistra del ratto, di registrare la risposta nocifensiva, espressa in grammi, corrispondente al momento in cui l'animale ritrae la zampa.

A 30 minuti, 1, 2, e 4h dal trattamento, è stata confrontata la soglia del dolore misurata in animali di controllo con quella misurata in animali trattati con il prodotto in esame.

Gli animali di controllo sono trattati con lo stesso veicolo (acqua) utilizzato per

somministrare il composto in esame (cloridrato del composto di formula (I) in cui R è n-butil, preparato come descritto nell'Esempio 3, Metodo 2, di EP-A-0 630 376):

I risultati sono illustrati nella Figura 2.

— Risultati analoghi sono stati ottenuti con il cloridrato del composto di formula (I) in cui R è cicloesilmetile preparato secondo l'Esempio E23 di EP-A-0 630 376.

Esempi

Esempio 1

Una compressa contenente, come principio attivo, il Composto I della presente invenzione, ha la seguente composizione:

Principio attivo	50 mg
Lattosio Monoidrato	161 mg
Calcio Fosfato Dibasico Diidrato	161 mg
Cellulosa microcristallina	95 mg
Amido di Mais	30 mg
Sodiocarbossimetilamido	24 mg
Povidone	11 mg
Magnesio stearato	3 mg



Esempio 3

Una fiala contenente, come principio attivo, il Composto I della presente invenzione, ha la seguente composizione:

Principio attivo	25 mg
Sorbitolo	q.b. per soluzioni isosmotiche
Acqua	q.b. a 100 ml

Esempio 4

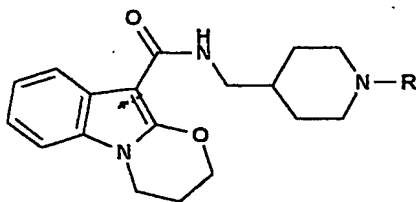
Una composizione farmaceutica in granuli contenente, come principio attivo, il Composto I della presente invenzione, ha la seguente composizione:

Dr. Massimo MARCHI

Principio attivo	50 mg
Maltitolo	1300 mg
Mannitolo	2700 mg
Saccarosio	1000 mg
Acido Citrico	20 mg
Aspartame	20 mg
Aromi	200 mg

RIVENDICAZIONI

1. Uso di un composto di formula (I)



(I)

in cui

R è H, un gruppo alchilico a catena lineare o ramificata avente da 1 a 12 atomi di carbonio od un gruppo arilalchilico, e dei suoi sali con acidi organici od inorganici farmaceuticamente accettabili, per preparare una composizione farmaceutica attiva nel trattamento del dolore neuropatico.

2. Uso secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che R è un gruppo arilalchilico in cui la porzione alchilica ha da 1 a 4 atomi di carbonio.
3. Uso secondo la rivendicazione 1 o 2, caratterizzato dal fatto che R è un gruppo arilalchilico in cui la porzione arilica è un anello fenilico o naftilico.
4. Uso secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che R è un gruppo n-butil.
5. Uso secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che R è un gruppo cicloesilmetil.



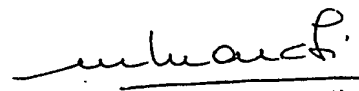
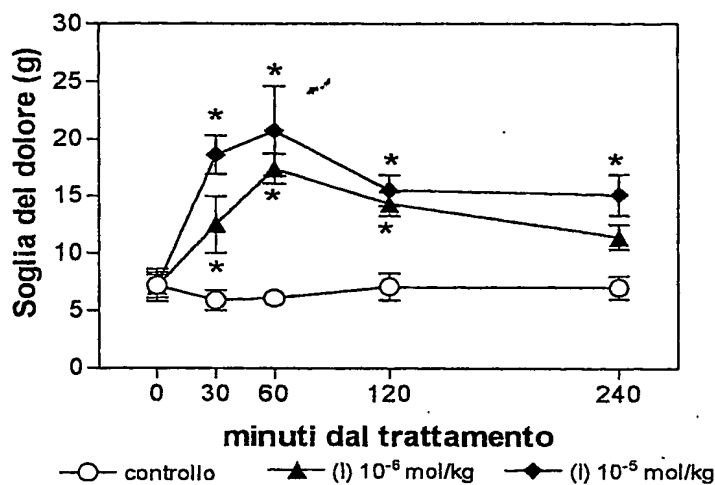
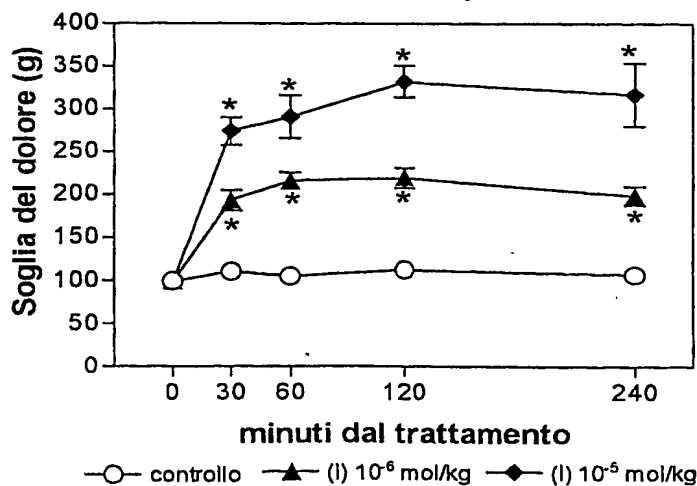

Dr. Massimo MARCHI

Fig. 1 Effetto su ligatura nervo sciatico

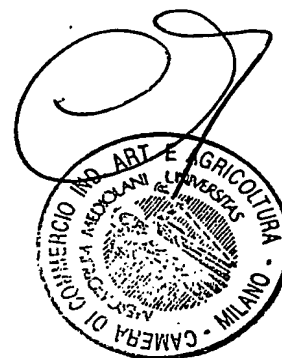


8 ratti/gruppo; media \pm SEM; * $p < 0.05$ vs controllo, ANOVA seguito da Dunnett's test
 Soglia del dolore di animali normali di pari peso/età = 42.2 ± 2.88 g

Fig. 2 Effetto su neuropatia diabetica



8 ratti/gruppo; media \pm SEM; * $p < 0.05$ vs controllo, ANOVA seguito da Dunnett's test
 Soglia del dolore di animali normali di pari peso/età = 245.0 ± 3.16 g



Massimo Marchi
 Dr. Massimo MARCHI

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.